Flash Notes

Pharmacology | Glucocorticoids

:Pharmacokinetics

:Absorption

بص بقي علي الـpharmacokinetics بتتكلم هنا زي ما قولتلكم شوية هرمون وشوية دواء لما بدي cortisol أو معظم المجموعة بتاعة الـ glucocorticoid

- المجموعة بتاعة الـ glucocorticoid دول **well absorbed orally** لإنهم lipid soluble فلمّا تتاخد oral تُمتص كويس من الـ GIT
- مجموعة الـ glucocorticoid تقريباً بتتاخد بكل الطرق اللي إنت عرفتها في الفارما ، ما بتكلمش عن الـ cortisol بس، أنا بتكلم علي مجموعة الـ glucocorticoid كلها بتتاخد بكذا طريقة:

←يعني ممكن أحدهم **intra-muscular** أو ممكن **I.V**

← أو ممكن **topical**،أحط cortisol مرهم(خلي بالك اللي بالـلام لكن لو حطيت مرهم cortisone مش هيعمل حاجة لإنه بيحتاج يحصله activation في الـliver)

← وفيه منه **drops** كتير glucocorticoid سواء nasal drops أو eye

← في حاجة مهمة أوي اسمها **Inhaled** glucocorticoid أي ###

أنا قولتلكم قبل كده إن اللي اخترعوا الـ inhaled glucocorticoid دول أخدوا جايزة نوبل،

هو ليه حلو كده؟

*علشان قررت أدي anti-inflammatory قوي جداً من غير systemic side effect

فاكرين كنت بقول للعيان لازم تستخدم مضمضة بعدها علشان ما يسبش glucocorticoid في الـ oral cavity لإنه بيعمل حاجة اسمها Oro-Pharyngeal candidiasis وكان بيغير الصوت كمان

← فيه corticosteroid كمان بيتحقن **intra-articular**

دي حاجة حلوة أوي بتريح العيان من الوجع والـ inflammation لكن في نفس الوقت ممكن نعمل مشاكل في المفصل وفي العضم فيستحسن بلاش تديه intra-synovial

في ناس كتير من دكاترة العضام بيحبوا الموضوع ده لإنه بيريحهم وبيريح العيان ويجيب فلوس كتير بس هنعرف بعد كده إنه بيعمل مشاكل كتير

طب هنا في المفصل cortisone ولا cortisol ؟

*طبعاً cortisol علشان يشتغل علي طول

← في حاجة اسمها **retention enema** حقنة شرجية هنا مش بديها علشان افضي الـ colon لكن أنا بدي الـ corticosteroid في صورة حقنة شرجية هتسمعوا في الباطنة عن حاجة اسمها inflammatory bowel diseases أو سمعتوا عليها في الباثو فدي أدي فيها enema glucocorticoid علشان ما أعملش systemic

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

adverse effect

يبقي الـقاعدة بتقول الـ glucocorticoid بيكون by any route

:Distribution

• هم lipid soluble **فيعدوا الـ BBB** علشان كده الـ cortisone بيطلع الـصبح يعملك الـشغل euphoria تواجه الـ stress ولو أخدناه لفترة طويلة تلاقي الـ euphoria قلبت بجنان ### ويحصل psychotic distribution وحتي حاجة مشهورة علي الـمدي الـبعيد وفي بعض الـكتب قايلة إنه بيعمل psychosis الـعيان بيتدي يهلوس وبعد كده ممكن تقلب لـ depression

• الـحاجة الـمهمة بيعدي الـ placental barrier ولا لأ؟

بيعدي الـجرعات الـفسيولوجية دي الـلي بتطلع من الـجسم، دي مفهاش مشكلة

لكنهم لاقوا إنه **لو اتاخد بجرعات كبيرة يبقي Teratogenic** ، علشان كده contraindicated in pregnancy

والـجرعة الـلي بتاخدها علشان surfactant لا تسمح بالـ teratogenicity

•بصو بقي موضوع plasma protein ،

فاكرين الـ thyroid ؟ الـ thyroid hormones كانت ماسكة mainly علي globulin وشوية علي pre-albumin

الـلي ماسك علي الـ globulin كان اسمه #### وكان بيزيد مع الـحمل و الـ estrogen و الـ oral contraceptive

← معظم الـ glucocorticoid **حوالـي 90 % من الـدوا يبقي are bound to plasma Ptn**،

ماسك في الـ plasma Ptn يقولوا عليه globulin CGB corticosteroid binding

بيعدي بردو مع الـحمل والـ estrogen والـ contraceptive

جزء يسيط منه ماسك علي الـ albumin

:Fate

الـ Fate كتاب الـقسم مركز في الـكورتيزول يحصله activation في الـ liver

وفي الـآخر يحصله conjugation مع glucuronic acid

الـجرعات مش مهمة أوي #####

:Mechanism of action

نيجي بقي للـ ### mechanism

حد بقي يفكرني الـ thyroid hormones كانت شغالـة إزاي الـأول لازم يعدوا من الـ cell membrane ويدخلوا الـخلية،

وقتها قلنا إن كتاب الـقسم مش قايل بيدخلوا إزاي لكن معظم الـكتب قايلة إنهم بيدخلوا بالـ active transport

الـ T3 هيدخل علي طول ويشتغل والـ T4 هيتحول لـ T3 ويمسك في الـ nuclear receptors فيعمل complex يبدأ يعمل transcription وبعدها translation يعني Ptn formation الـلي هي enzymes الـلي بتعمل الـشغل بتاع الـ thyroid hormones كنا بنسميه بالـ ####

mechanism of action بتاع الـ glucocorticoid زاد عليه حاجات أو اتعدلت بس احنا ما زلنا ملتزمين بالـلي

عندكم في الكتاب
هو بيشتغل بطريقتين:
الأولي genomic زي الـ thyroid كده والطريقة التانية non genomic ملهاش علاقة بالـ DNA

١-Non-genomic Action:

نبدأ بالـ non-genomic ودي معناها إن steroid بتشتغل علي الـ cell membrane receptors
مادام كده يبقي بيشتغل بسرعة هو فيه حاجة عندكم في كتاب القسم والله دورت عليها كتير ###
هو بيقول إن الـ receptors دي موجودة في حتة اسمها ### دي بتاعة الـ memory لكن مالقيناش ليه تأثير علي الـ memory

- لكن اللي عايز أقولهلكم إن أهم action non-genomic هو الـ **negative feed back** يعني كل شغل الـ corticosteroid متاخر لإنه genomic ما عدا الـ negative feed back ده بيبقي immediately فبدأوا يفكروا إنه كده مش genomic

فلقيوا فعلاً إن الـ receptors بتاعته علي مستوي الـ hypothalamus و الـ pituitary موجودة mainly علي الـ cell membrane

٢-Genomic Action:

تعالي بقي علي الجزء المهم وهو الـ genomic
الـ hormone هيفك من علي الـ globulin ### اللى هو ماسك عليه ويدخل أي خلية عن طريق الـ cell membrane لإنه lipid soluble بالـ simple diffusion الكلام اللي هقوله ده اتعمل
بس ده المطلوب منك يمسك في cytoplasmic receptors و يعمل complex اللي يدخل جوه الـ nucleus ويمسك في الـ nuclear receptors
ده يعمل حاجة من اتنين يا أما gene expression زي الـ thyroid أو gene regression

- **gene expression** ده فاهمينه طبعاً إنه يحصل transcription ويتصنع mRNA وبعدين يعمله translation ويتصنع Ptns و الـ Ptns دي mainly catabolic enzymes وحاجة بنسميها #####
#فإن ليس دور مهم في إنه يوقف تصنيع الـ Arachidonic acid

- **regression** بقي يعني يثبط، ### بقي

١• يمنع الـ transcription وبكده منع تصنيع بعض الـ Ptn زي cox II
* كان عندنا زمان arachodinic acid بتحول PGs عن طريق cox enzymes
كان فيه نوع اسمه cox 1 وده constitutive وده كان حلو بيكوّن PGs في المعدة والـ brain،
وكان فيه cox 3 مش موجود غير في الـ brain بتاع الحرارة و الألم
cox 2 كان أشهر واحد مسئول عن الـ inflammatory PG
يبقي ### لما يمنع تكوين cox2 تعاني ## بمنع تكوين الـ inflammatory PGs

٢• كمان من الحاجات اللي بيقللها nitric oxide synthase
احنا سامعين عن الـ nitric oxide ده بيعمل V.D وقصة كده
منهم inducible يعني بيتنشط مع الـ inflammation فيكوّنلك نوع من الـ N.O يعمل inflammation
قالك كده بتقلل الـ NO اللي بتعمل inflammation

سمعتوا عن الـ adhesion molecule بتلزق فيها الـ phagocytic cell في الـ endothelium علشان تعدي من الـ blood وتروح مكان الـ inflammation

٣• طب سمعتو عن الـ cytokines ؟

Interleukins وحاجة اسمها tumor necrosis factor و colony stimulating factor CSF

يمنع الكلام ده كله،

٤• كمان يمنع تكوين الـ immunoglobulin

:Glucocorticoids Receptors

آخر حاجة هنا كتاب القسم بيقولك إن فيه نوعين من receptors بتاعة الـ glucocorticoid هتلاقيه كاتب α glucocorticoid، β

بيقال - إن الـ α بيعمل gene expression و الـ β بيعمل gene regression

المهم خلينا في اللي احنا عرفناه ده

:Pharmacological action

الـ pharmacological action كل سنة بنعلمهم بطريقة معينة وبنفشل علشان كده احنا ناويين إننا نعملها السنادي بردو فهنقولهم الأول بطريقة علمية وبعد كده نقولها بطريقة بلدي

الجزء ده مهم جداً بس لو هيجيلك الـ 14 action كلهم يبقي أكيد enumerate ### ممكن يسألك علي الـ pharmacological action بتاع حاجة معينة

1* **negative feedback inhibition on pituitary** يعني هيقلل CRH، ACTH

كده بقي ينفعني في إيه ؟ dependant tumors ACTH

يبقي إنت هتهبط نمو الـ tumors ده عن طريق إنك بتدي exogenous steroid يمكن ده ### مش مهم أوي، لكن بيعمل adverse effect مزعج جداً ايه رايك؟

← بيقلل الـ vascularity و size بتوع الغدة ويقلل الـ endogenous ودي سيادتك مش هتبان غير لما تعمل sudden withdrawal يبقي كده بيعمل كـ adrenal atrophy وبقلل endogenous steroid يعني مع الـ withdrawal يعمل acute Addison crisis

طب كده إيه الـ contradiction اللي المفروض أعملها هنا ؟

never stop steroid suddenly

وفي قانون قولتلك عليه بس مش موجود في الكتاب عندك،

و هو the longer administration of glucocorticoid the slower withdrawal

يعني كل ما تاخده فترة أطول كل ما المفروض تعمله withdrawal بشكل أبطا

2 • تأثيره علي الـmetabolic:

في كتب تحب تختصر وتقولك إن الـ glucocorticoid بيشتغل إما **catabolic** أو **anti-anabolic**

أي حاجات في الجسم ما عدا الـ liver يبقي anabolic طب ### كده يعمل إيه في CHO و الـ fat و Ptn ؟

لنبدأ بالـ CHO:

← **ينشط حاجة اسمها gluconeogenesis**

يعني إيه ؟

glucose formation from un-carbohydrated form من الـ amino acid

طب ده يعمل إيه في السكر كده ؟ يعلّيه

← **الحاجة التانية anti-insulin** :

طب بمعني إيه ؟

وهو الـ insulin كان بيعمل إيه ؟

glucose uptake يبقي هنا الـ glucocorticoid هتقلل الـ glucose uptake